



18 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 37 173 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
G 01 F 13/00

21 Aktenzeichen: 197 37 173.6
22 Anmeldetag: 26. 8. 97
43 Offenlegungstag: 18. 3. 99

DE 197 37 173 A 1

71 Anmelder:
Eppendorf - Netheler - Hinz GmbH, 22339 Hamburg,
DE

74 Vertreter:
Patentanwälte Hauck, Graalfs, Wehnert, Döring,
Siemons, 20354 Hamburg

72 Erfinder:
Husar, Dieter, Dr., 20251 Hamburg, DE; Huhn,
Rüdiger, 22339 Hamburg, DE

56 Entgegenhaltungen:

DE	1 95 11 198 A1
DE	44 43 290 A1
US	49 38 742
EP	06 72 834 A1
WO	97 24 528 A2

DE-Z: R. Zengerle: Mikrosysteme-Chancen für die
Dosiertechnik, in: wägen + dosieren, 1/1996,
S. 10-15;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Mikrodosiersystem

- 57 Mikrodosiersystem mit
- einem Reservoir,
 - einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
 - einem Freistrahldosierer, dessen Eingang mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbunden ist,
 - einer mit dem Ausgang des Freistrahldosierers verbundenen Dosieröffnung und
 - einer mit Mikromembranpumpe und Freistrahldosierer in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung.

DE 197 37 173 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Mikrodosiersystem zum Dosieren von Flüssigkeitsvolumina im Bereich von etwa einem Nanoliter bis zu einigen Mikrolitern.

Bei den bekannten Dosiersystemen wird grob zwischen Pipetten, Dispensern und Multifunktionsdosierern unterschieden. Alle drei Gruppen können nach zwei unterschiedlichen physikalischen Prinzipien arbeiten: Entweder wird die Dosierung der Flüssigkeit durch ein Luftpolster vermittelt, oder es findet eine Direktverdrängung der Flüssigkeit ohne zwischenliegendes Luftpolster statt. Ferner werden Festvolumenpipetten von Pipetten mit einstellbarem Volumen unterschieden. Die Dosiermengen liegen zwischen 0,5 µl und 2500 µl.

Kolbenhubpipetten können als feste oder einstellbare Pipetten ausgeführt sein und arbeiten in einem Volumenbereich von weniger als 1 µl bis zu 10 ml. Die Probe wird in eine Kunststoffspitze aufgesaugt, wobei sie durch ein Luftpolster vom Kolben in der Pipette getrennt ist. Da das Gewicht der Flüssigkeitssäule an dem Luftpolster "hängt" entsteht ein zu korrigierender Pipettierfehler.

Nach dem Prinzip der Direktverdrängung arbeitende Pipetten oder Dispenser haben diese Fehler nicht. Sie kommen insbesondere beim Dosieren von Flüssigkeit mit hohen Dampfdrücken, hohen Viskositäten, hohen Dichten und in der Molekularbiologie – z. B. bei der Polymerasekettenreaktion – zum Einsatz. Sie haben Spitzen oder Spritzen mit integriertem Kolben, der mit einer Antriebseinrichtung der Pipette gekoppelt wird.

Mehrkanalpipetten, Dispenser und elektronische Dosiersysteme arbeiten nach den vorstehenden Prinzipien. Mehrkanalpipetten können durch mehrere gleichartige Dosierungen die Anzahl notwendiger Pipettiervorgänge erheblich reduzieren. Das ist auch bei Dispensern der Fall, die eine aufgenommene Flüssigkeitsmenge schrittweise abgeben, und die es auch in Mehrkanalausführung gibt. Elektronische Pipetten und Dosiersysteme erlauben Pipettierungen mit hoher Reproduzierbarkeit und haben aufgrund integrierter Dispensierfunktion ein breites Anwendungsgebiet. Sie arbeiten in einem Volumenbereich von 1 µl bis 50 ml.

Eine genaue, einfach und kostengünstig Dosierung geringerer Flüssigkeitsvolumina wäre wünschenswert. Dann könnten chemische Analysen genauer, schneller und kostengünstiger durchgeführt werden, letzteres wegen des geringeren Medienverbrauchs. Hierdurch könnten neue Routinediagnosen, z. B. im Bereich der medizinischen Versorgung oder im Umweltschutz ermöglicht werden, die bisher nur schwer zu realisieren oder zu teuer waren. Bei Anwendungen im Bereich der Biotechnologie (z. B. Sequenzierung von Genen, Genomanalyse) könnte durch eine Verbesserung der Dosierqualität der Informationsgehalt der Untersuchungen vergrößert werden. Eine wesentliche Verbesserung der Dosiersysteme im Bereich der Biotechnologie könnte u. a. zu Fortschritten in der Nutztier- und Nutzpflanzenentwicklung und der Bekämpfung pilzartiger, bakterieller und viraler Infektionskrankheiten führen.

Davon ausgehend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein genaues und einfaches Mikrodosiersystem mit einem veränderlichen Dosiervolumen im Bereich von wenigen Nanoliter bis wenigen Mikrolitern zu schaffen.

Die Aufgabe wird durch verschiedene Mikrodosiersysteme gelöst, deren Merkmale in den Ansprüchen 1, 16, 25, 31 und 45 angegeben sind. Vorteilhafte Ausgestaltungen dieser Systeme sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erste Lösung betrifft ein Mikrodosiersystem mit

- einem Reservoir,

- einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einem Freistrahldosierer, dessen Eingang mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbunden,
- einer mit dem Ausgang des Freistrahldosierers verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit Mikromembranpumpe und Freistrahldosierer in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung.

Das Reservoir kann vor oder nach Integration in das Mikrodosiersystem mittels externer Einrichtungen mit Flüssigkeit vorbefüllt sein oder mittels der Mikromembranpumpe mit Flüssigkeit befüllt werden. Die Flüssigkeit kann ein Reagenz sein, z. B. ein Enzym. Die Mikromembranpumpe kann ferner Flüssigkeit aus dem Reservoir oder von außen in den Freistrahldosierer pumpen. Der Freistrahldosierer kann die eingepumpte Flüssigkeit im Freistrahlfeld abgeben. Die Freistrahlfähigkeit ermöglicht ein verschleppungsfreies Dosieren von Dosiermengen im Bereich von einem Nanoliter bis zu einigen Mikrolitern bei hohen Dosiergenauigkeiten. Wenn die Mikromembranpumpe arbeitet und der Freistrahldosierer ruht, kann das System eine Flüssigkeitsmenge aus der Dosieröffnung ablaufen lassen, die auf ein Substrat dosiert werden kann. Hierbei können auch größere Dosiermengen abgegeben werden. Ferner kann die Mikromembranpumpe bei ruhendem Freistrahldosierer eine Hilfsflüssigkeitssäule (z. B. Wasser) antreiben, die aus dem Reservoir stammen oder von außen angesaugt sein kann, wobei die Hilfsflüssigkeitssäule als Pipettenkolben eines Luftpolster- oder eines Dichtverdrängersystems fungiert.

Die Dosiermenge kann bei Freistrahlabgabe über das Verdrängungsvolumen der Freistrahleinrichtung und im übrigen über das Schlagvolumen oder mehrere Schlagvolumina der Mikromembranpumpe gesteuert werden.

Die zweite Lösung betrifft ein Mikrodosiersystem mit

- einem kompressiblen Reservoir, aus dem Flüssigkeit durch Komprimieren in
- einen Freistrahldosierer beförderbar ist, dessen Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einer mit dem Ausgang des Freistrahldosierers verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit dem Freistrahldosierer in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die für eine Freistrahlabgabe der Flüssigkeit aus der Dosieröffnung den Freistrahldosierer in den Freistrahlfeld betreibt.

Das Reservoir kann vor oder nach der Integration in das Mikrodosiersystem mittels externer Einrichtungen mit Flüssigkeit (z. B. Reagenz, Enzym) befüllt werden. Der Freistrahldosierer wird durch einfaches oder mehrfaches Komprimieren des Reservoirs befüllt. Danach erfolgt die Freistrahlabgabe, wobei die Dosiermenge über das Verdrängungsvolumen des Freistrahldosierers gesteuert werden kann.

Die dritte Lösung betrifft ein Mikrodosiersystem mit

- einem Freistrahldosierer, dessen Verdrängungskammer ein Reservoir ist, das
- zu einer Dosieröffnung hin geöffnet ist und
- einer Dosiersteuerung, die für eine Freistrahlabgabe der Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Freistrahleinrichtung in den Freistrahlfeld betreibt.

Der Freistrahldosierer kann vor oder nach Integration in das System mittels externer Einrichtungen mit Flüssigkeit befüllt werden. Die Dosiermenge wird über das Verdrängungsvolumen des Freistrahldosierers gesteuert, das zwecks

Abgabe von mehreren Dosiermengen in mehreren Schritten erreicht werden kann.

Die vierte Lösung betrifft ein Mikrodosiersystem mit

- einem Reservoir,
- einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einer mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit der Mikromembranpumpe in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die für die Abgabe von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb steuert
- wobei Mikromembranpumpe und Reservoir in Mikrosystemtechnik zu einem auswechselbaren Bauteil zusammengefaßt sind.

Das Reservoir kann vor der Integration in das System oder danach von außen mit Flüssigkeit (z. B. Reagenz, Enzym) befüllt werden oder mittels der Mikromembranpumpe befüllt werden. Die Dosiermenge wird über das Schlagvolumen der Mikromembranpumpe gesteuert. Nach Entleerung des Systems können Mikromembranpumpe und Reservoir, die in Mikrosystemtechnik zu einem auswechselbaren Bauteil zusammengefaßt sind, gegen ein anderes Bauteil ausgetauscht werden, das bereits vorbefüllt sein kann.

Die fünfte Lösung betrifft ein Mikrodosiersystem mit

- einem Reservoir,
- einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einer mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit der Mikromembranpumpe in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die die Verschiebung einer Hilfsflüssigkeitssäule aus dem Reservoir für ein Ansaugen von Flüssigkeit durch die Dosieröffnung oder ein Austreiben von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung durch Steuern der Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb in der einen oder anderen Richtung steuert.

Das Reservoir kann vor oder nach Integration in das System mit Hilfsflüssigkeit befüllt werden. Auch bei dieser Variante bildet die Hilfsflüssigkeit einen Kolben, der - entsprechend einem Pipettenkolben - Flüssigkeit durch die Dosieröffnung ansaugt oder austreibt. Die Dosiermenge kann über das Schlagvolumen der Mikromembranpumpe gesteuert werden, das bekannt ist oder auf Grundlage einer Kalibrierung entlang einer Meßstrecke ermittelt wird. Auch kann die Dosiermenge gesteuert werden, indem die Hilfsflüssigkeitssäule entlang einer vorgegebenen Strecke verschoben wird, die der Dosierung der gewünschten Menge entspricht.

Nachfolgend werden einige Begriffe dieser Anmeldung näher erläutert:

Eine "Mikromembranpumpe" ist eine mikrosystemtechnische Membranpumpe mit Einlaß und Auslaß aufweisen der Pumpkammer, einer dieser zugeordneten Pumpmembran und einem dieser zugeordneten elektrostatischen, piezoelektrischen, thermomechanischen o. dgl. Antrieb/Aktor.

Ein "Freistrahldosierer" ist ein mikrosystemtechnisches Dosierelement mit einer Druckkammer, auf die mittels einer Membran und eines darauf wirkenden Aktors ein Druckimpuls auf enthaltene Flüssigkeit ausgeübt werden kann, der zum Ausstoß von Flüssigkeit aus einer Düse führt.

Diese und andere Bauteile können in Mikrosystemtechnik aus einem Halbleiterchip kompakt oder aus mehreren Halb-

leiterchips in Hybridbauweise hergestellt sein.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand der anliegenden Zeichnung einiger Ausführungsbeispiele näher erläutert. In den Zeichnungen zeigen:

5 **Fig. 1** ein kombiniertes Mikrodosiersystem für Dosierung im Freistrah, auf ein Substrat oder zum Pipettieren im schematischen Blockbild;

Fig. 2 mikrosystemtechnischer Aufbau der Mikromembranpumpe und des Freistrahldosierers desselben Systems im schematischen Längsschnitt;

Fig. 3 Dispenser mit austauschbarer Dosier- und Reagenzeinheit in schematischer Blockdarstellung;

Fig. 4 Pipette mit Inertkolben im schematischen Blockbild;

15 **Fig. 5** Dispenser/Diluter mit Inertkolben und Kalibrierstrecke im schematischen Blockbild;

Fig. 6 Pipette mit Inertkolben und verstellbarem Verschiebeweg in schematischem Blockbild.

Bei den verschiedenen Ausführungsbeispielen sind übereinstimmende Elemente mit denselben Bezugsziffern bezeichnet.

Das Mikrodosiersystem gemäß **Fig. 1** hat ein Reservoir 1, das oben einen Filter 2 für einen Druckausgleich mit der Umgebung hat und unten über eine Leitung 3 mit dem Eingang einer Mikromembranpumpe 4 verbunden ist. Deren Ausgang ist über eine Leitung 5 an den Eingang eines Freistrahldosierers 6 angeschlossen, der ausgangsseitig eine Düse 7 mit einer Dosieröffnung 8 aufweist.

In **Fig. 2** zeigt ein Beispiel der mikrosystemtechnischen Ausführung von Mikromembranpumpe 4 und Freistrahldosierer 6 in einem einzigen Bauteil. Diese Komponenten sind aus mehreren Halbleiterschichten aufgebaut. In der untersten Schicht 9 sind die Leitungen 3 und 5 ausgebildet. In der darüberliegenden Schicht 9a befindet sich die Druckkammer 10 des Freistrahldosierers 6 sowie das Auslaßventil 14 der Mikromembranpumpe 4. Ferner hat sie eine der Druckkammer 10 zugeordnete Membran 13. Die darüber angeordnete Schicht 11 weist die Endabschnitte der Leitungen 3 und 5 auf. Eine vierte Schicht 18 bildet das Einlaßventil 14a der Mikromembranpumpe 4 sowie das Gegenlager für das piezoelektrische Stallelement 17 für die Membran 13. Die hierüber angeordnete Schicht 15a bildet die Pumpkammer 12 der Mikromembranpumpe 4 mit der zugeordneten Membran 15. Auf die Membran 15 wirkt ein Stallelement 16, das sich über ein brückenförmiges Gegenlager 18a an der Schicht 15a abstützt.

Wenn sich die Membran 15 der Mikromembranpumpe 4 nach oben auswölbt, saugt diese Flüssigkeit durch die Leitung 3 und das Rückschlagventil 14a an. Danach wird die Membran 15 in die gezeigte Ausgangslage zurückbewegt und die Flüssigkeit durch das Rückschlagventil 14 in die Leitung 5 und die Druckkammer 10 gedrückt (dabei ist der Flüssigkeitsaustritt in die Leitung 3 gesperrt). Danach bewirkt der Piezoaktor 17 eine schlagartige Verkleinerung der Druckkammer 10 und die Flüssigkeit wird durch die Düse 7 ausgestoßen.

Gemäß **Fig. 1** ist eine Dosiersteuerung 19 vorhanden, die einen Mikrocontroller 20, ein Bedienfeld (inkl. Volumeneingabe) 21, ein Display 22 und eine Energieversorgung in Form einer Batterie 23 aufweist. Der Mikrocontroller 20 ist über eine Pegelanpassung 24 mit der Mikromembranpumpe 4 und dem Freistrahldosierer 6 verbunden. Das System kann mit Hilfe der Dosiersteuerung 9 folgendermaßen betrieben werden:

Bei bereits mit Flüssigkeit 25 vorbefülltem Reservoir 1 kann der Freistrahldosierer 6 mittels der Mikromembranpumpe 4 mit Flüssigkeit befüllt werden. Die eingefüllte Flüssigkeit wird dann vom Freistrahldosierer 6 im Freistrah aus der

Düse 7 hinausgeschleudert. Die Dosiermenge wird über die Ansteuerung des Freistrahldosierers 6 bestimmt, die insbesondere dessen Verdrängungsvolumen beeinflusst. Das System kann aber auch befüllt werden, indem die Mikromembranpumpe 4 in umgekehrter Richtung arbeitet und Flüssigkeit durch die Düse 7 des Freistrahldosierers 6 ansaugt und in das Reservoir 1 pumpt.

Ferner kann Flüssigkeit 25 aus dem Reservoir 1 von der Mikromembranpumpe 4 durch den ruhenden Freistrahldosierer 6 abgepumpt werden, so daß sie aus der Düse 7 abläuft. Diese Dosierweise ermöglicht bei größerem Volumenstrom eine Dosierung auf ein Substrat. Die Dosiermenge kann über das bekannte Schlagvolumen der Mikromembranpumpe 4 gesteuert werden.

Bei einer weiteren Betriebsweise wird eine Säule einer Hilfsflüssigkeit 25 von der Mikromembranpumpe 4 angetrieben. Die Säule wirkt als inerter Pipettenkolben, der durch die Düse 7 externe Flüssigkeit ansaugt oder ausstößt. Zur Aufnahme der Flüssigkeit kann eine austauschbare Pipettenspitze 26 mit Dosieröffnung 8' auf die Düse 7 gesteckt werden. Zur Minimierung des Luftpolsters zwischen Flüssigkeitssäule und zu dosierender Flüssigkeit kann die Flüssigkeitssäule bis in die Pipettenspitze 26 hineingedrückt werden. Nach dem Dosieren kann ein Teil der Hilfsflüssigkeit 25 durch Herausumpfen aus der Düse 7 verworfen werden.

Statt des Reservoirs 1 kann auch ein Reservoir 1' mit Filter 2' und Kapillarausgleichssystem 1'' verwendet werden, welches Flüssigkeit gleichmäßig nachführt und ein Auslaufen derselben verhindert.

Das Mikrodosiersystem gemäß Fig. 3 hat eine in Mikrosystemtechnik ausgeführte Dosier- und Reagenzeinheit 27. Diese hat ein Reservoir 1 mit einem Filter 2 für einen Druckausgleich mit der Umgebung und eine damit über eine Leitung 3 verbundene Mikromembranpumpe 4. Ferner hat sie ein außen vorstehendes Abgaberöhrchen 28 mit Dosieröffnung 8. Schließlich ist ein elektrischer Kontakt 29 für die Kopplung der Mikromembranpumpe 4 mit einer Dosiersteuerung vorhanden.

Die Dosier- und Reagenzeinheit 27 ist seitlich eine Aufnahme 30 im Fußbereich 31 eines Gehäuses 32 einsetzbar, so daß das Abgaberöhrchen 28 axial über den Fußbereich hinaussteht. Im Mittelbereich 33 des Gehäuses 32 ist auf einer Leiterplatte 34 eine Dosiersteuerung 19 angeordnet, die über Mikrocontroller 20, Bedienfeld 21, Display 22 und Pegelanpassung 24 verfügt. Die Dosiersteuerung 19 ist mit einem Gegenkontakt 35 in der Aufnahme 30 verbunden, der mit dem Kontakt 29 der Dosier- und Reagenzeinheit 27 zusammenwirkt. Ferner ist die Dosiersteuerung 19 mit einem fest im Gehäusefuß 31 angeordneten optischen Sensor 36 verbunden, der dem Abgaberöhrchen 27 der einsetzbaren Dosier- und Reagenzeinheit 27 zugeordnet ist. Dann ist die Dosiersteuerung 19 noch mit einer Dispensertaste 37 verbunden, die sich seitlich am Gehäusefuß 31 befindet. Schließlich hat sie eine Verbindung zu einer Batterie 23 im Kopfbereich 38 des Gehäuses 1.

Dieses Dosiersystem wird durch Einsetzen einer mit einem Reagenz (z. B. einem Enzym) vorgefüllten Dosier- und Reagenzeinheit 27 in die Aufnahme 30 für den Betrieb vorbereitet. Betriebsweise bzw. Dosiermenge können über die Tastatur 21 vorgegeben werden. Beim ersten Dosierschritt pumpt die Mikromembranpumpe 4 Flüssigkeit 25 aus dem Reservoir 1 bis der Sensor 34 den Meniskus detektiert und damit eine definierte Nullstellung erreicht. Danach wird die Dosiermenge über das bekannte Schlagvolumen der Mikromembranpumpe 4 gesteuert. Bei weiteren Dosierungen kann die Dosiersteuerung 19 davon ausgehen, daß die Flüssigkeitssäule am Ende des Abgaberöhrchens 28 ansteht.

Zwischen den Dosierungen können zur Vermeidung von Verschleppungen kleine Reagenzmengen verworfen werden. Wenn die Dosier- und Reagenzeinheit 27 geleert ist, wird sie durch eine neue, vorgefüllte Einheit ausgetauscht. Statt dessen kann sie durch das Abgaberöhrchen 28 aufgefüllt werden, indem die Mikromembranpumpe 4 in umgekehrter Richtung betrieben wird.

Das Mikrodosiersystem gemäß Fig. 4 hat ein Reservoir 1 mit einem Druckausgleich zur Umgebung über ein Filter 2, das über eine Leitung 3 mit einer Mikromembranpumpe 4 verbunden ist. Reservoir 1 und Mikromembranpumpe 4 sind zu einer austauschbaren Pumpeneinheit 39 zusammengefaßt, wobei das Reservoir mit einer Hilfsflüssigkeit 25 vorgefüllt ist.

Ferner ist eine Dosiersteuerung 19 mit Mikrocontroller 20, Bedienfeld 21, Display 22, Energieversorgung 23 vorhanden, die über eine Pegelanpassung 24 (und trennbare Kontakte) mit der Mikromembranpumpe 4 verbunden ist. Der Mikrocontroller 20 hat überdies eine Verbindung zu einem optischen Sensor 40, der einer mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe 4 verbundenen Abgabelleitung 41 zugeordnet ist. Am Ende der Abgabelleitung 41 ist eine austauschbare Pipettenspitze 42 befestigt, die an ihrer Aufstecköffnung ein Aerosolfilter 43 und an deren Ende eine Dosieröffnung 8' aufweist.

Dieses System arbeitet als Luftpolsterpipette. Hierzu wird die Hilfsflüssigkeit 25 von der Mikromembranpumpe 4 verschoben, so daß die Flüssigkeitssäule vom Sensor 40 detektiert ist. Dann hat das System seine Nullstellung erreicht. Entsprechend der gewünschten Dosiermenge verschiebt die Mikromembranpumpe 4 die Flüssigkeitssäule, so daß sie wie ein Pipettenkolben zu dosierende Flüssigkeit in die Pipettenspitze 42 einsaugt bzw. aus dieser ausstößt. Das gewünschte Dosiervolumen wird über die Steuerung des bekannten Schlagvolumens der Mikromembranpumpe 4 erreicht. Nach einem Dosiervorgang kann die Pipettenspitze 40 und ein Teil der Flüssigkeitssäule verworfen werden. Wenn die Hilfsflüssigkeit 25 verbraucht ist, wird eine neue Pumpeneinheit 39 eingesetzt.

Auch die Ausführung gemäß Fig. 5 arbeitet nach dem Luftpolsterprinzip. Im Unterschied zur vorstehenden Ausführung sind zwei Sensoren 40', 40'', die in einem Abstand x voneinander der Abgabelleitung 41 mit dem Durchmesser d zugeordnet sind, mit der Dosiersteuerung 19 verbunden. Außerdem sind mit der Abgabelleitung 41 Verdünnungsröhrchen (Diluter) 44' oder Verteilröhrchen (Dispenser) 44'' verbindbar, die jeweils im Verbindungsbereich einen Aerosolfilter 45', 45'' und am anderen Ende Dosieröffnungen 8', 8'' aufweisen.

Bei diesem System basiert die Steuerung der Dosiermenge ebenfalls auf dem reproduzierbaren und daher kalibrierbaren Schlagvolumen der Mikromembranpumpe 4.

Zu Beginn einer Dosierung (oder einer Dosierreihe) wird die Hilfsflüssigkeitssäule für eine Kalibrierung des Schlagvolumens zwischen den beiden optischen Sensoren 40', 40'' verschoben. Falls ein Diluter 42' angesetzt ist, können mehrere Flüssigkeitsmengen V_1, V_2 bis V_n jeweils durch Luftblasen voneinander getrennt angesaugt und bei Abgabe in dem gewünschten Mengenverhältnis vermischt werden.

Bei angesetztem Dispenserröhrchen 44'' kann eine Gesamtflüssigkeitsmenge $n \times V_i$ angesaugt werden, die in n Einzelschritten V_i abgegeben wird.

Fig. 6 unterscheidet sich von der Ausführung gemäß Fig. 4 dadurch, daß ein zweiter Sensor 40'' vorhanden ist, der ebenfalls mit der Dosiersteuerung 19 verbunden ist und entlang der Abgabelleitung 41 verschieblich ist. Hierzu ist der Sensor 40'' an einer Mutter 46 befestigt, die mittels einer Spindel 47 verschiebbar ist, die in Drehlagern 48, 49 gehal-

ten ist. Die Spindel 47 hat ein Drehrädchen 50 für eine manuelle Verstellung. Außerdem trägt sie einen Encoder 51, der von der Dosiersteuerung 19 gelesen wird.

Durch Drehen des Rädchens 50 wird der Abstand zwischen den Sensoren 40', 40'' so eingestellt, daß dieser dem gewünschten Dosiervolumen entspricht. Die Dosiersteuerung 19 verschiebt dann die Hilfsflüssigkeitssäule zwischen den Positionen der Sensoren 40', 40'', um Flüssigkeit in die Pipettenspitze 42 einzusaugen bzw. aus dieser auszustoßen.

Patentansprüche

1. Mikrodosiersystem mit
 - einem Reservoir,
 - einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
 - einem Freistrahldosierer, dessen Eingang mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbunden ist,
 - einer mit dem Ausgang des Freistrahldosierers verbundenen Dosieröffnung und
 - einer mit Mikromembranpumpe und Freistrahldosierer in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung.
2. System nach Anspruch 1, bei dem das Reservoir mit Flüssigkeit vorbefüllt ist.
3. System nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Dosiersteuerung zum Befüllen des Freistrahldosierers mit Flüssigkeit aus dem Reservoir die Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb und den Freistrahldosierer in den Ruhezustand steuert.
4. System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem die Dosiersteuerung für ein zumindest teilweises Befüllen von Freistrahldosierer, Mikromembranpumpe und Reservoir durch die Dosieröffnung mit Flüssigkeit die Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb mit Richtungsumkehr und den Freistrahldosierer in den Ruhezustand steuert.
5. System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Dosiersteuerung für eine Freistrahlabgabe von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Freistrahleinrichtung in den Freistrahlbetrieb steuert.
6. System nach Anspruch 5, bei dem die Dosiersteuerung für eine Freistrahlabgabe die Mikromembranpumpe in den Ruhezustand steuert.
7. System nach Anspruch 5 oder 6, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge für die Freistrahlabgabe über das Verdrängungsvolumen der Freistrahleinrichtung steuert.
8. System nach einem der Ansprüche 5 bis 7, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge bei Freistrahlabgabe über das Schlagvolumen oder die Schlagvolumina der Mikromembranpumpe beim Befüllen des Freistrahldosierers steuert.
9. System nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem die Dosieröffnung eine Düsenform hat.
10. System nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei dem die Dosiersteuerung für ein Abfließen der Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb und den Freistrahldosierer in den Ruhezustand steuert.
11. System nach Anspruch 10, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge der ablaufenden Flüssigkeit über das Schlagvolumen oder die Schlagvolumina der Mikromembranpumpe steuert.
12. System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei dem die Dosiersteuerung die Verschiebung einer Hilfsflüssigkeitssäule aus dem Reservoir für ein Ansaugen

von Flüssigkeit durch die Dosieröffnung oder für ein Austreiben von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung durch Steuern der Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb in der einen oder anderen Richtung und die Freistrahleinrichtung in den Ruhebetrieb steuert.

13. System nach Anspruch 12, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge der anzugsaugenden oder auszutreibenden Flüssigkeit über das Schlagvolumen oder die Schlagvolumina der Mikromembranpumpe steuert.

14. System nach einem der Ansprüche 1 bis 13, bei dem die Dosieröffnung an einer austauschbaren Pipettenspitze ausgebildet ist.

15. System nach einem der Ansprüche 1 bis 14, bei dem Mikromembranpumpe, Freistrahldosierer und/oder Reservoir zu einem Bauteil in Mikrosystemtechnik zusammengefaßt sind.

16. Mikrodosiersystem mit

- einem kompressiblen Reservoir, aus dem Flüssigkeit durch Komprimieren in
- einen Freistrahldosierer beförderbar ist, dessen Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einer mit dem Ausgang des Freistrahldosierers verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit dem Freistrahldosierer in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die für eine Freistrahlabgabe der Flüssigkeit aus der Dosieröffnung den Freistrahldosierer in den Freistrahlbetrieb steuert.

17. System nach Anspruch 16, bei dem das Reservoir mit Flüssigkeit vorbefüllt ist.

18. System nach Anspruch 16 oder 17, bei dem zwischen Reservoir und Freistrahldosierer ein als Rückschlagventil ausgebildetes Mikroventil angeordnet ist, das Flüssigkeit vom Reservoir in den Freistrahldosierer durchläßt und in umgekehrter Richtung den Flüssigkeitsdurchgang sperrt.

19. System nach Anspruch 16 oder 17, bei dem zwischen Reservoir und Freistrahldosierer ein aktives Mikroventil angeordnet ist, das mit der Dosiersteuerung in Wirkverbindung steht und von dieser zum Befüllen des Freistrahldosierers aufgesteuert und für Freistrahlabgabe in den Sperrzustand gesteuert wird.

20. System nach Anspruch 19, bei dem im Freistrahldosierer ein Füllstandssensor angeordnet ist, der mit der Dosiersteuerung in Wirkverbindung steht, die beim Befüllen des Freistrahldosierers ein Schließen des Mikroventils steuert, sobald der Füllstandssensor den Flüssigkeitspegel detektiert.

21. System nach einem der Ansprüche 16 bis 20, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge über das Verdrängungsvolumen der Freistrahleinrichtung steuert.

22. System nach einem der Ansprüche 16 bis 21, bei dem die Dosieröffnung eine Düsenform hat.

23. System nach einem der Ansprüche 16 bis 22, bei dem Reservoir, Freistrahldosierer und/oder Mikroventil und/oder Füllstandssensor zu einem Bauteil in Mikrosystemtechnik zusammengefaßt sind.

24. System nach Anspruch 23, bei dem das Bauteil auswechselbar ist.

25. Mikrodosiersystem mit

- einem Freistrahldosierer, dessen Druckkammer ein Reservoir ist, das
- zu einer Dosieröffnung hin geöffnet ist und
- einer Dosiersteuerung, die für eine Freistrahlabgabe der Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Freistrahleinrichtung in den Freistrahlbetrieb

- steuert.
26. System nach Anspruch 25, bei dem das Reservoir mit Flüssigkeit vorbefüllt ist.
27. System nach einem der Ansprüche 25 oder 26, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge der vom Freistrahldosierer abzugebenden Flüssigkeit über das Verdrängungsvolumen des Freistrahldosierers steuert.
28. System nach Anspruch 27, bei dem die Dosiersteuerung die Abgabe von mehreren Dosiermengen durch schrittweises Erreichen des Verdrängungsvolumens steuert.
29. System nach einem der Ansprüche 25 bis 28, bei dem die Dosieröffnung eine Düsenform hat.
30. System nach einem der Ansprüche 25 bis 29, bei dem der Freistrahldosierer, als ein auswechselbares Bauteil in Mikrosystemtechnik ausgeführt ist.
31. Mikrodosiersystem mit
- einem Reservoir,
 - einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
 - einer mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbundenen Dosieröffnung und
 - einer mit der Mikromembranpumpe in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die für eine Abgabe von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung die Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb steuert,
 - wobei Mikromembranpumpe und Reservoir in Mikrosystemtechnik zu einem auswechselbaren Bauteil zusammengefaßt sind.
32. System nach Anspruch 31, bei dem das Reservoir mit Flüssigkeit vorbefüllt ist.
33. System nach Anspruch 31 oder 32, bei dem die Dosiersteuerung das Dosiervolumen über das Schlagvolumen der Mikromembranpumpe steuert.
34. System nach einem der Ansprüche 31 bis 33, bei dem die Dosiersteuerung zur Einstellung einer Ausgangsposition für die Verschiebung der Hilfsflüssigkeitssäule mit einem Sensor zur Detektion des Meniskus der Hilfsflüssigkeit am Anfang einer Verschiebestrecke der Hilfsflüssigkeit verbunden ist.
35. System nach Anspruch 34, bei dem der Sensor einem Abgaberöhrchen für die Flüssigkeit zugeordnet ist.
36. System nach einem der Ansprüche 31 bis 35, bei dem das Abgaberöhrchen mit dem Bauteil verbunden ist.
37. System nach einem der Ansprüche 31 bis 36, bei dem das Bauteil von einem Gehäuse trennbar ist.
38. System nach einem der Ansprüche 31 bis 37, bei dem das Bauteil vom Fußbereich eines Gehäuses trennbar ist.
39. System nach einem der Ansprüche 31 bis 38, bei dem das Bauteil über elektrische Kontakte trennbar mit der Dosiersteuerung verbunden ist.
40. System nach einem der Ansprüche 31 bis 39, bei dem der Sensor fest mit dem Gehäuse verbunden ist.
41. System nach einem der Ansprüche 31 bis 40, bei dem Dosiersteuerung, Display und/oder Bedieneinrichtung auf einer gemeinsamen Leiterplatte untergebracht sind.
42. System nach einem der Ansprüche 31 bis 41, bei dem die Leiterplatte im Mittelbereich des Gehäuses angeordnet ist.
43. System nach einem der Ansprüche 31 bis 42, bei dem die Energieversorgung im Kopfbereich des Gehäuses untergebracht ist.
44. System nach einem der Ansprüche 1 bis 43, bei

dem eine Kühleinrichtung und/oder Wärmeisolierung für die Flüssigkeit insbesondere im Reservoir vorhanden ist.

45. System nach einem der Ansprüche 1 bis 44, bei dem eine Heizeinrichtung für die Flüssigkeit insbesondere in Mikromembranpumpe, Freistrahldosierer und/oder Verbindungsleitungen vorhanden ist.

46. Mikrodosiersystem mit

- einem Reservoir,
- einer Mikromembranpumpe, deren Eingang mit dem Reservoir verbunden ist,
- einer mit dem Ausgang der Mikromembranpumpe verbundenen Dosieröffnung und
- einer mit der Mikromembranpumpe in Wirkverbindung stehenden Dosiersteuerung, die die Verschiebung einer Hilfsflüssigkeitssäule aus dem Reservoir für ein Ansaugen von Flüssigkeit durch die Dosieröffnung oder ein Austreiben von Flüssigkeit aus der Dosieröffnung durch Steuern der Mikromembranpumpe in den Pumpbetrieb in der einen oder anderen Richtung steuert.

47. System nach Anspruch 46, bei dem das Reservoir mit Hilfsflüssigkeit vorbefüllt ist.

48. System nach Anspruch 46 oder 47, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge über das Schlagvolumen der Mikromembranpumpe steuert.

49. System nach einem der Ansprüche 46 bis 48, bei dem die Dosiersteuerung zur Einstellung einer Ausgangsposition für die Verschiebung der Hilfsflüssigkeitssäule mit einem Sensor zur Detektion des Meniskus der Hilfsflüssigkeit am Anfang einer Verschiebestrecke der Hilfsflüssigkeit verbunden ist.

50. System nach einem der Ansprüche 46 bis 49, bei dem die Dosiersteuerung die Dosiermenge auf der Grundlage einer Kalibrierung des Schlagvolumens bestimmt, die es durch Verschieben der Hilfsflüssigkeitssäule mittels der Mikromembranpumpe entlang einer Kalibrierstrecke zwischen mit ihr in Wirkverbindung stehenden Sensoren für die Detektion des Meniskus der Hilfsflüssigkeitssäule ermittelt.

51. System nach einem der Ansprüche 46 bis 50, bei dem die Dosiersteuerung das Dosiervolumen steuert, indem sie die Hilfsflüssigkeit mittels der Mikromembranpumpe entlang dem manuell oder mittels eines mechanischen Antriebs einstellbaren Abstand zweier mit ihr in Wirkverbindung stehender Sensoren zur Detektion des Meniskus der Hilfsflüssigkeit an einer Verschiebestrecke verschiebt, und der Abstand der Sensoren dem zu dosierenden Volumen entspricht.

52. System nach Anspruch 51, bei dem die Verstelleinrichtung eine Spindel mit einem Stellantrieb und einer Spindelmutter und einen an der Spindelmutter befestigten Sensor hat.

53. System nach einem der Ansprüche 46 bis 52, bei dem die Dosieröffnung an einer auswechselbaren Pipettenspitze ausgebildet ist.

54. System nach einem der Ansprüche 46 bis 53, bei dem Mikromembranpumpe und Reservoir zu einem Bauteil in Mikrosystemtechnik zusammengefaßt sind.

55. System nach Anspruch 54, bei dem das Bauteil auswechselbar ist.

56. System nach einem der Ansprüche 1 bis 55, bei dem das Reservoir ein Kapillarausgleichssystem aufweist.

57. System nach einem der Ansprüche 1 bis 56, bei dem das Reservoir nur zur Mikromembranpumpe und/oder Freistrahldosierer hin geöffnet und kompressibel ist.

58. System nach einem der Ansprüche 1 bis 57, bei dem das Reservoir zur aktiven Förderung der Flüssigkeit in das System komprimiert wird.
59. System nach einem der Ansprüche 1 bis 58, bei dem zwischen Reservoir oder Dosieröffnung ein mechanischer oder fluidtechnischer Verschluß vorhanden ist. 5
60. System nach einem der Ansprüche 1 bis 59, bei dem die Dosiersteuerung einen Mikrocontroller aufweist. 10
61. System nach einem der Ansprüche 1 bis 60, das mehrkanalig mit einem gemeinsamen Reservoir oder mehreren Reservoiren ausgeführt ist.
62. System nach einem der Ansprüche 1 bis 61, das als Handgerät ausgeführt ist. 15

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USFIS,

FIG. 1

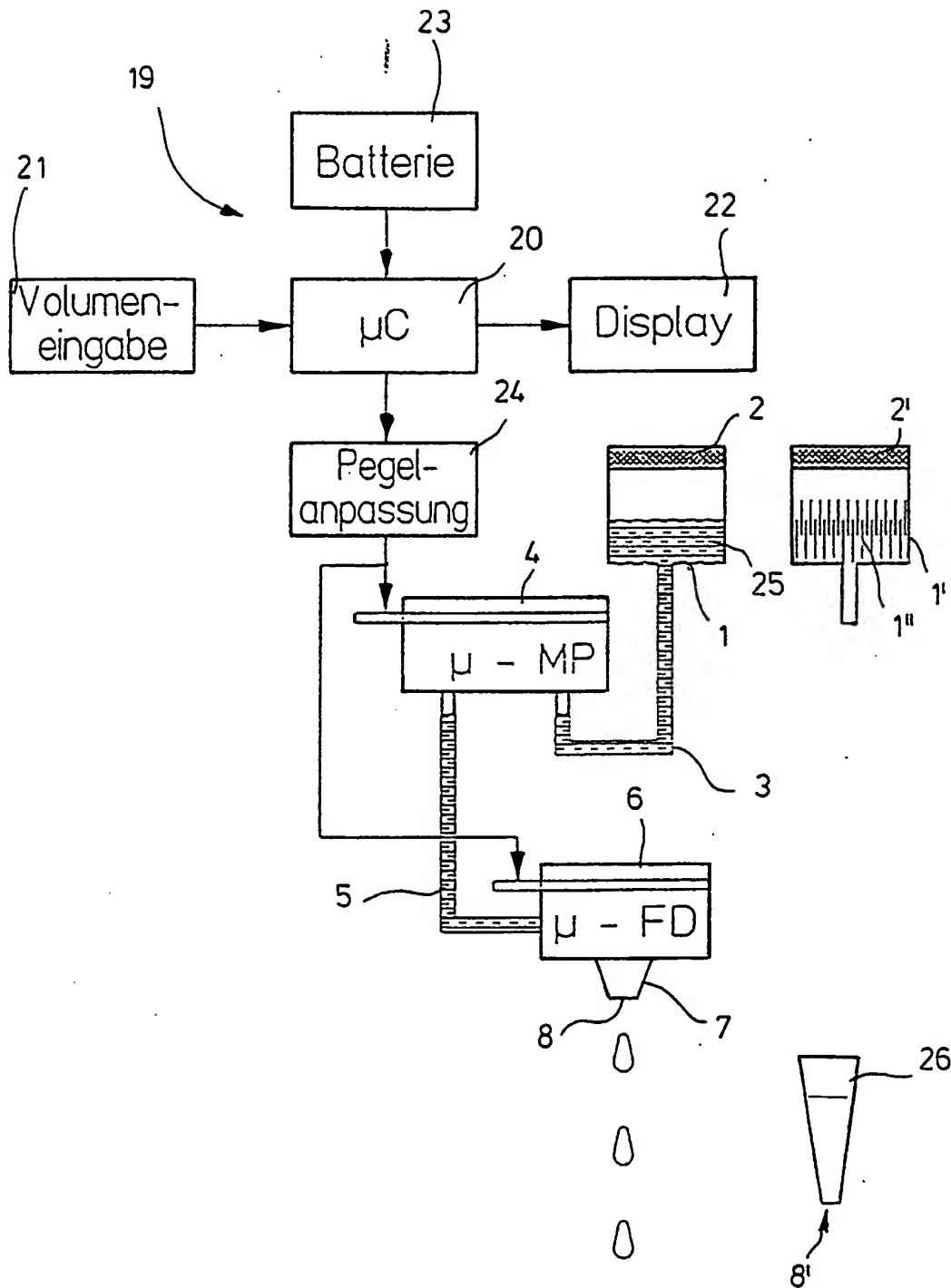


FIG. 2

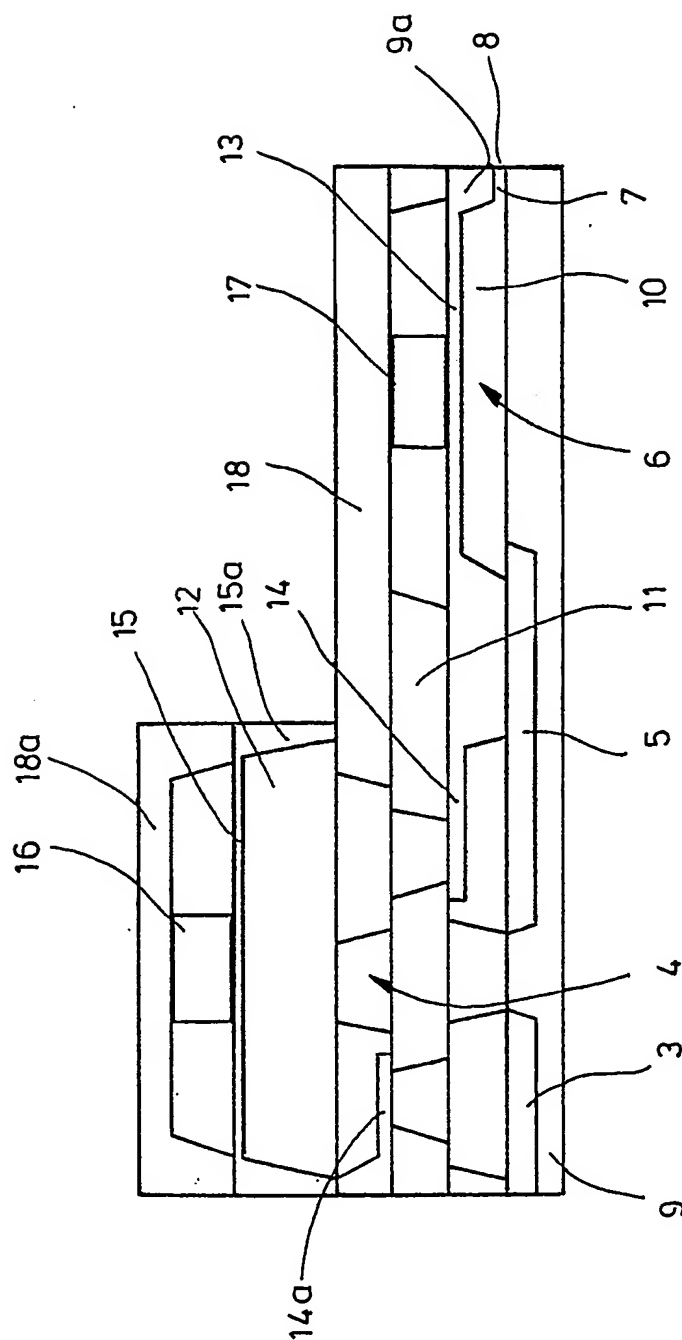


FIG. 3

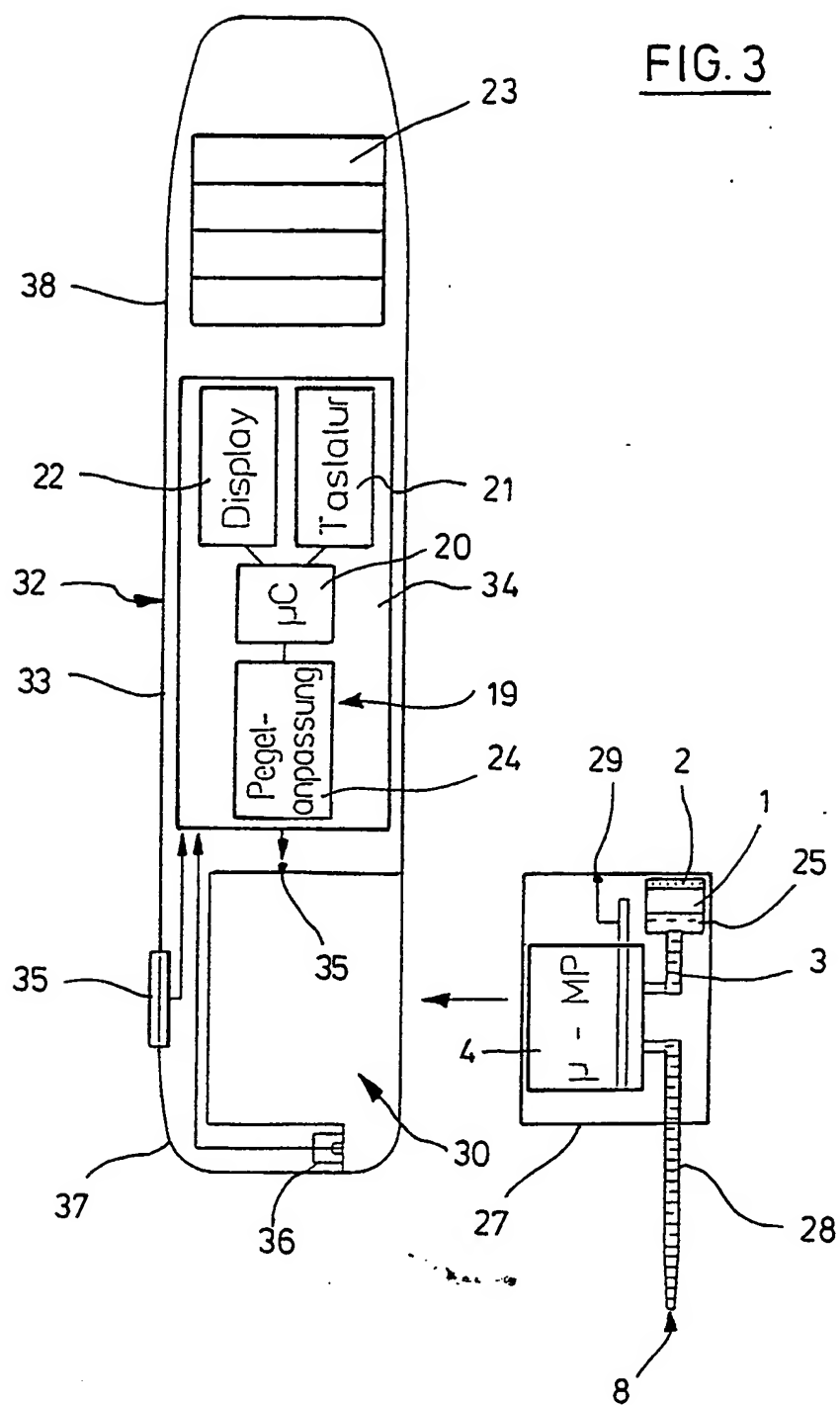


FIG. 4

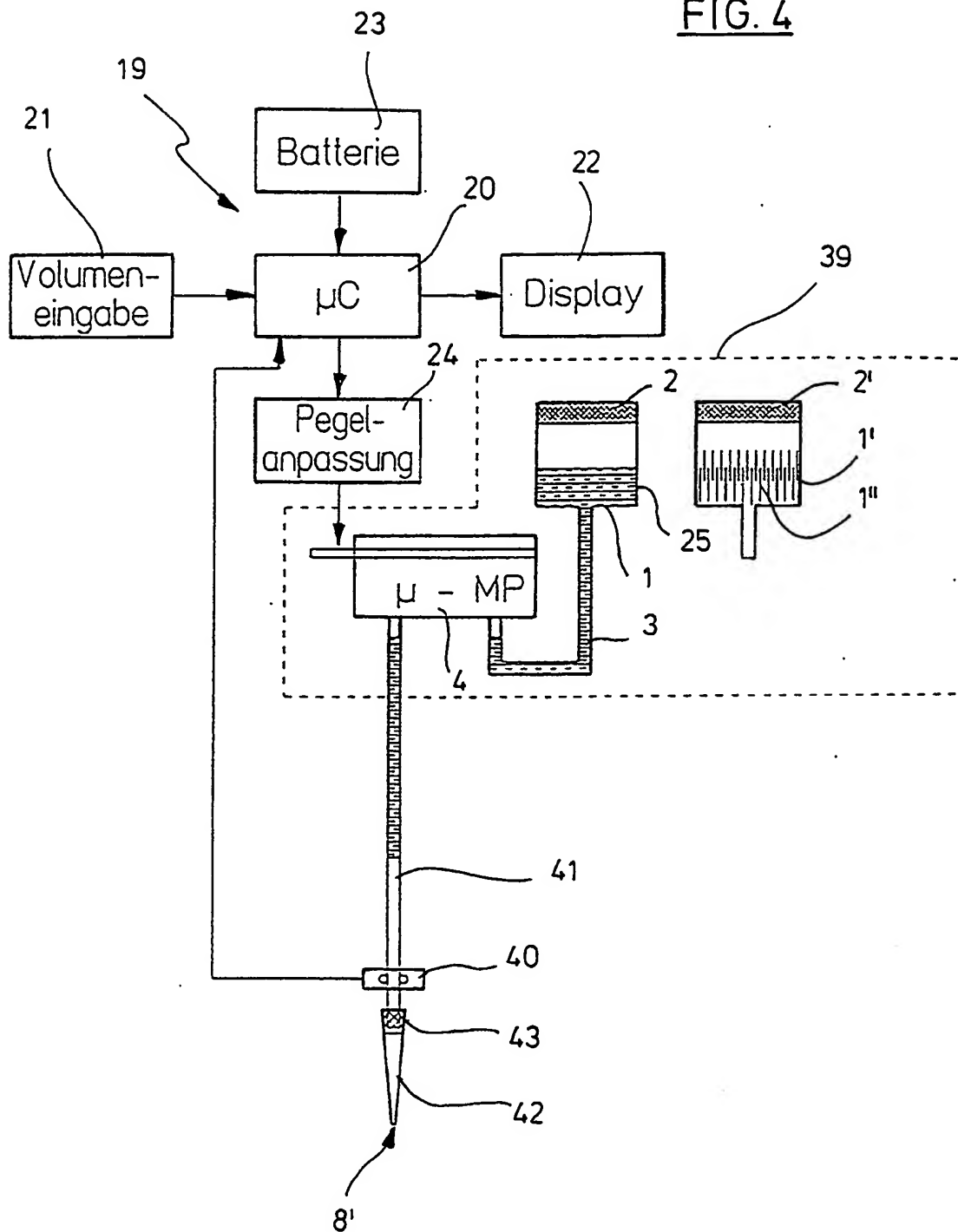


FIG.5

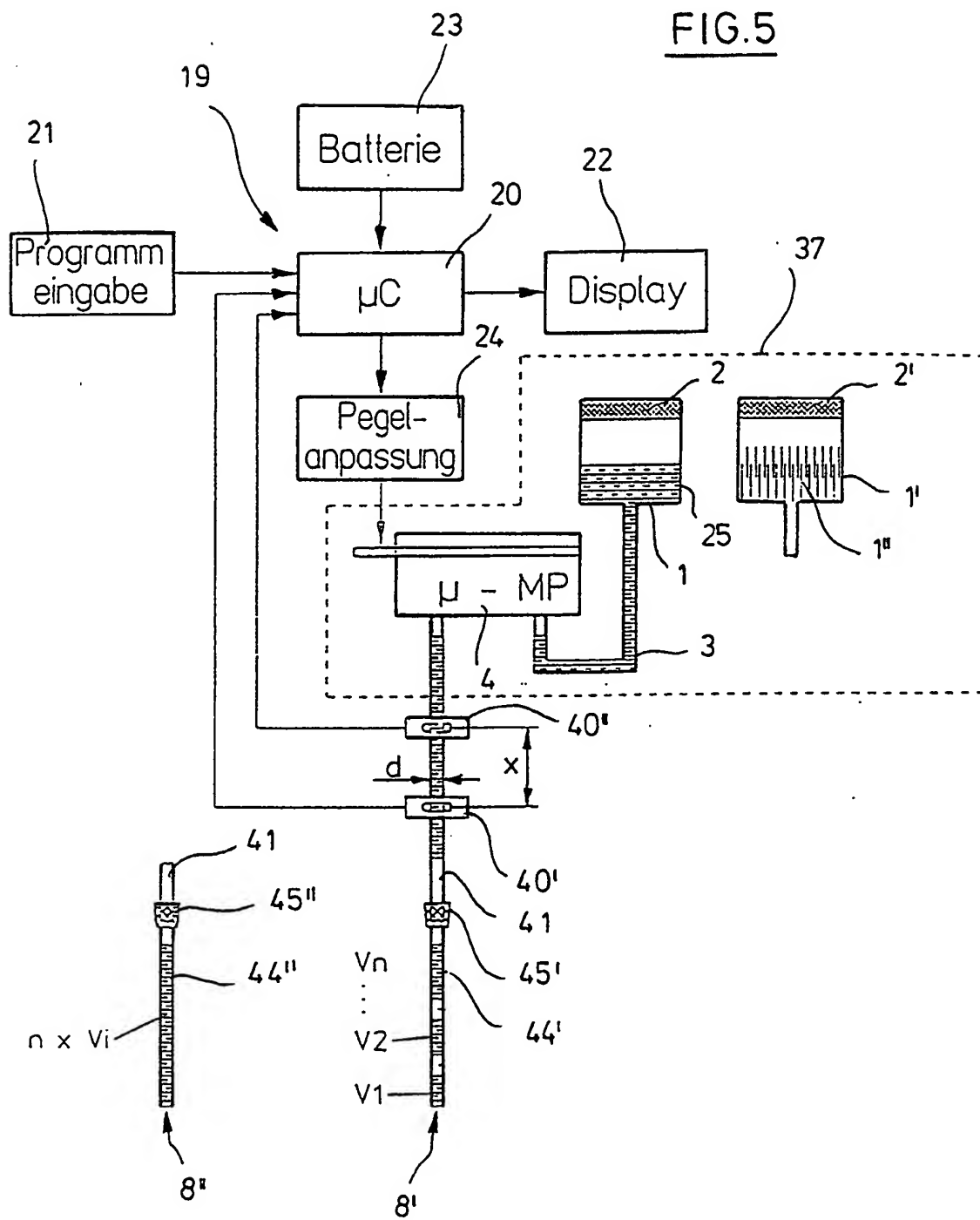


FIG. 6

